

# A PROPOS DE DEUX CAS D'ÉRYTHROLEUCOMYÉLOSE SANS HYPERTROPHIE SPLÉNIQUE

(CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE  
LA MALADIE DE DI-GUGLIELMO)

## THÈSE

PRÉSENTÉE

à la FACULTE de MÉDECINE et de PHARMACIE de LYON

*et soutenue publiquement le 9 Juillet 1954*

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

**René MEINDRE**

*Ancien Externe des Hôpitaux de Lyon*

*Interne des Hôpitaux de Saint-Etienne*

*Né le 20 Avril 1926, à Lyon (Rhône)*



LYON  
BOSC Frères  
Imprimeurs-Editeurs  
42, quai Gailleton, 42

1954



A PROPOS DE DEUX CAS  
D'ERYTHROLEUCOMYELOSE SANS HYPERTROPHIE  
SPLENIQUE (CONTRIBUTION A L'ETUDE  
DE LA MALADIE DE DI-GUGLIELMO)



Digitized by the Internet Archive  
in 2026

[https://archive.org/details/IA41553211\\_0060](https://archive.org/details/IA41553211_0060)

# **A PROPOS DE DEUX CAS D'ÉRYTHROLEUCOMYÉLOSE SANS HYPERTROPHIE SPLÉNIQUE**

**(CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE  
LA MALADIE DE DI-GUGLIELMO)**

## **THÈSE**

PRÉSENTÉE

à la FACULTE de MÉDECINE et de PHARMACIE de LYON

*et soutenue publiquement le 9 Juillet 1954*

**POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE**

PAR

**René MEINDRE**

*Ancien Externe des Hôpitaux de Lyon*

*Interne des Hôpitaux de Saint-Etienne*

*Né le 20 Avril 1926, à Lyon (Rhône)*



LYON  
BOSC Frères  
Imprimeurs-Éditeurs  
42, quai Gailleton, 42

1954

Doyen honoraire .....  
 Doyen. . . . .  
 Assesseur. . . . .

M. J. LEPINE.  
 M. HERMANN.  
 M. GATE.

**PROFESSEURS HONORAIRES**

MM. NICOLAS, COLLET, CLUZET, BERARD, GUIART.  
 PIERY, CADE, PATEL, FAVRE, LEPINE, SAVY, TRILLAT, LERICHE, MOURIQUAND

**PROFESSEURS**

Clinique médicale A .....  
 Clinique médicale B .....  
 Clinique chirurgicale A .....  
 Clinique chirurgicale B .....  
 Clinique médicale infantile et hygiène du 1<sup>er</sup> âge .....  
 Clinique ophtalmologique .....  
 Clinique d'oto-rhino-laryngologie .....  
 Clinique urologique .....  
 Clinique et prophylaxie de la tuberculose .....  
 Clinique dermatologique et syphiligraphie .....  
 Clinique neuro-psychiatrique et Hygiène mentale .....  
 Clinique des maladies infectieuses et bactériologie .....  
 Clinique chirurgicale infantile et orthopédie .....  
 Clinique gynécologique .....  
 Clinique obstétricale .....  
 Clinique stomatologique .....  
 Histologie. . . . .  
 Pharmacie et Pharmacologie .....  
 Botanique et Cryptogamie .....  
 Physiologie. . . . .  
 Anatomie pathologique .....  
 Physique biologique, Radiologie et Physiothérapie .....  
 Médecine du travail .....  
 Parasitologie et Pathologie exotique .....  
 Thérapeutique chirurgicale et Chirurgie opératoire .....  
 Chimie organique et Toxicologie .....  
 Pathologie générale et expérimentale .....  
 Hydrologie thérapeutique et Climatologie .....  
 Anatomie. . . . .  
 Pathologie interne .....  
 Chimie biologique et médicale .....  
 Pathologie chirurgicale .....  
 Biologie médicale .....  
 Pharmacie galénique. . . . .  
 Médecine légale et Déontologie .....  
 Thérapeutique. . . . .  
 Hygiène. . . . .  
 Propédeutique chirurgicale .....

MM. FROMENT  
 P. RAVAUULT  
 SANTY.  
 WERTHEIMER.  
 BERNHEIM.  
 BONNET.  
 REBATTU.  
 CIBERT.  
 DUFOURT.  
 GATE.  
 DECHAUME.  
 SEDALLIAN.  
 GUILLEMINET.  
 POLLOSSON.  
 PIGEAUD.  
 DUCLOS.  
 NOEL.  
 LEULIER.  
 NETIEN.  
 HERMANN.  
 MARTIN J.-F.  
 PONTIUS.  
 (détaché à Beyrouth)  
 MAZEL.  
 GARIN.  
 ROCHET.  
 CHAMBON.  
 JOSSERAND.  
 DELORE.  
 GABRIELLE.  
 CROIZAT.  
 ENSELME.  
 MALLET-GUY.  
 JOURDAN.  
 REVOL.  
 BOURRET.  
 LEVRAT.  
 SOHIER.  
 BERTRAND.



**PROFESSEURS TITULAIRES SANS CHAIRE**

Obstétrique..... M. BANSSILLON.

Pharmacie et Pharmacolo-  
 gie ..... DREVON.

Chimie organique et Toxi-  
 cologie ..... BADINAND

**MAITRES DE CONFERENCES — AGREGES**

Physique biologique ..... BERGER.  
 Parasitologie ..... COUDRET.  
 Physiologie ..... CHATONNET.  
 Physiologie ..... CIER.

Parasitologie..... ROMAN.  
 Histologie ..... TUSQUES  
 Chimie biologique ..... & CREYSSEL  
 Bactériologie ..... BERTOYE.

**AGREGES EN EXERCICE**

MM.

MM.

Pathologie médicale .... BRUN.  
 Pathologie médicale .... M. GIRARD.  
 Pathologie médicale .... P. GIRARD.  
 Pathologie médicale .... JEUNE.  
 Pathologie médicale .... VACHON.  
 Pathologie médicale .... GALY.  
 Pathologie médicale .... GONIN.  
 Pathologie chirurgicale .... BERARD.  
 Pathologie chirurgicale .... DARGENT.  
 Pathologie chirurgicale .... DESJACQUES.  
 Pathologie chirurgicale .... LABRY.  
 Pathologie chirurgicale .... MANSUY.  
 Pathologie chirurgicale .... TRILLAT.  
 Pathologie chirurgicale .... GUILLET.  
 Obstétrique ..... BROCHIER.

Obstétrique ..... MAGNIN.  
 Obstétrique ..... MATHIEU.  
 Anatomie pathologique .. GUICHARD  
 Orthopédie ..... MARION.  
 Anatomie ..... LATARJET  
 Neuro-chirurgie ..... LECUIRE.  
 Oto-rhino-laryngologie ... MAYOUX.  
 Ophtalmologie ..... PAUFIQUE.  
 Urologie ..... PERRIN.  
 Dermato-syphiligraphie ... THIERS.  
 Médecine légale et Méde-  
 cine du Travail ..... ROCHE.

CHARGES DES FONCTIONS D'AGREGE

Hygiène ..... BENAZET.

**EXAMINATEURS DE LA THESE**

**Président : M. CROIZAT ; Assesseurs : MM. LEVRAT  
 JEUNE et GONIN.**

La Faculté de Médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner ni approbation, ni improbation.

## JE DEDIE CE TRAVAIL

### A LA MEMOIRE DE MON GRAND-PERE

Sa vie restera toujours pour nous  
un des plus beaux exemples de bon-  
té, de travail et de droiture.

### A LA MEMOIRE DE MA GRAND'MERE

### A MA MERE ET A MON PERE

Je leur dois ma formation médi-  
cale.

Qu'ils trouvent dans ce modeste  
travail un faible témoignage de ma  
reconnaissance infinie, et de toute  
mon affection, pour ce qu'ils ont fait  
pour moi, et la tendresse dont ils  
m'ont toujours entouré.

### A MA FEMME

Avec mon immense affection.

### A MA FILLE

### A MES BEAUX-PARENTS

### A MON FRERE

### A TOUS LES MIENS

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR CROIZAT

*Médecin des Hôpitaux*

Il nous a fait le grand honneur de bien vouloir accepter la présidence de notre thèse. Nous le remercions de la bienveillance avec laquelle il nous a accueilli, et nous le prions de croire à notre sincère gratitude et à notre profond respect.

A NOS JUGES :

MONSIEUR LE PROFESSEUR LEVRAT

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE JEUNE

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE GONIN

*Médecins des Hôpitaux*

En témoignage de reconnaissance pour l'amabilité avec laquelle ils ont accepté d'être nos juges. Qu'ils trouvent ici l'expression de nos sentiments très respectueux.

A MONSIEUR LE DOCTEUR B. MULLER

*Médecin des Hôpitaux de Saint-Etienne*

Il nous a fait l'honneur de nous confier ce sujet de thèse, et il nous a guidé dans ce travail, avec une grande amabilité. Nous conservons un grand souvenir de deux semestres d'Internat passés dans son service, où ce Maître enthousiaste et bienveillant nous fit bénéficier de son savoir et de ses conseils. Nous le prions d'accepter notre profonde et respectueuse reconnaissance.

A NOS MAITRES DANS LES HOPITAUX DE LYON :

EXTERNAT :

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE DESJACQUES

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE DARGENT

MONSIEUR LE PROFESSEUR SANTY

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE J. MARION

MONSIEUR LE PROFESSEUR A. JOSSERAND

MONSIEUR LE PROFESSEUR SEDALLIAN

A NOS MAITRES DANS LES HOPITAUX  
DE SAINT-ETIENNE :

INTERNAT :

MONSIEUR LE DOCTEUR CORAJOD

MONSIEUR LE DOCTEUR B. MULLER

MONSIEUR LE DOCTEUR JOSSERAND

MONSIEUR LE DOCTEUR MICHELLAND

MONSIEUR LE DOCTEUR DUVERNE

A NOS CONFERENCIERS  
D'EXTERNAT ET D'INTERNAT

MESSIEURS LES DOCTEURS : SAUTOT ET COURJON,  
DUBOST, J. DURANT ET PERRIN

A TOUS MES AMIS  
A MES CAMARADES DE L'INTERNAT  
DE SAINT-ETIENNE

## INTRODUCTION

### LE POURQUOI DE L'ETUDE

Le point de départ de ce mémoire est l'observation de deux cas d'érythroleucomyélrose (exemples d'une érythrémie maligne ayant présenté une transformation leucosique terminale).

Cette étude ne prétend pas faire le tour complet de la maladie de DI GUGLIELMO et des syndromes voisins, mais, apportant des faits de caractère assez inhabituel dans deux observations par ailleurs typiques, elle se propose de contribuer à une meilleure connaissance de cette affection.

Depuis les premiers cas décrits par DI GUGLIELMO, les observations d'érythromyélose aiguë, sont toutes rapportées dans la littérature, et cela, pour les raisons suivantes :

— d'abord parce qu'il s'agit, sans conteste, d'une affection rare (c'est ainsi qu'en dépouillant la collection de la revue « Le Sang », de 1940 à cette année, nous avons pu nous rendre compte qu'il existe une moyenne de une à deux publications par an, concernant cette affection, presque toutes d'ailleurs portant sur un cas isolé).

— ensuite, parce qu'elle se présente parfois sous un aspect un peu particulier dans son allure clinique ou sa forme anatomique ou hématologique.

— enfin, du fait des problèmes de parenté qu'elle pose avec une autre hémopathie tout aussi grave, mais beaucoup plus fréquente : la leucose aiguë.

Il nous a semblé que les deux observations présentées aujourd'hui, méritaient plus qu'une simple mention, et cela pour plusieurs raisons, mais à des degrés différents.

Dans notre première observation, ce qui nous retiendra en effet :

— ce n'est pas tant l'importance des antécédents tuberculeux du malade, antécédents qui expliquent cependant le masque urologique pris par l'affection à son début ; de tels faits ont déjà été rapportés, sans qu'on ait pu retenir d'ailleurs la moindre notion d'un rapport de causalité entre les deux choses.

— ce n'est pas tant non plus, le caractère subaigu de l'évolution, qui, pour moins fréquent qu'il soit, n'en est pas moins classique.

— ni la transformation terminale de cette érythromyélose subaiguë en leucose aiguë, transformation qui précipita alors l'évolution.

— mais, avant tout, l'absence de participation splénique évidente au processus érythroblastique, le foie non plus n'étant pas intéressé par ce même processus ; il y a dans cette absence de participation hépato-splénique un fait inhabituel, et c'est lui surtout qui confère à cette observation son caractère particulier.

Le malade de notre seconde observation se présenta d'une façon un peu différente. Certes, comme dans le premier cas, le tableau général évoquait une hémopathie maligne, mais, et venant confirmer cette impression, l'évolution en fut beaucoup plus rapide et excéda à peine deux mois.

Comme dans l'observation précédente, on assista à la transformation terminale de l'érythromyélose en leucoblastose ; ce n'est qu'au dernier examen de sang que la formule leucocytaire comprenait des métamyélocytes et des leucoblastes. Mais il convient de noter que cette érythroblastose sanguine est toujours restée modérée.

Enfin, si le foie était hypertrophié, on a noté, tout au long de l'évolution, l'absence clinique de toute splénomégalie.

Ce sont ces différents points, mais essentiellement le dernier, qui feront l'objet d'une étude spéciale. C'est en effet, la constatation de deux cas d'érythroleucomyélrose sans hypertrophie splénique, qui nous a incité à en publier les observations d'ailleurs inédites.

Nous nous sommes en outre, efforcés, dans ce travail, de rapporter les observations d'érythrémie maligne aiguë ou subaiguë apparentées à la maladie de DI GUGLIELMO, où, contrairement à la règle classique, on notait l'absence soit d'une grosse rate, soit d'un gros foie ou encore l'absence simultanée d'hyperplasie clinique de ces deux viscères.

Dans ce travail, nous suivrons le plan suivant :

- 1 — Nous retracerons rapidement l'historique de cette affection, en nous arrêtant spécialement sur le point particulier du comportement de la rate et du foie.
- 2 — Nous rapporterons ensuite en détail nos deux observations personnelles, et nous en rapprocherons en les résumant, d'autres cas voisins pris dans la littérature.
- 3 — Dans un dernier chapitre, nous envisagerons les déductions qui nous semblent devoir être tirées de ces observations, après les avoir comparées à la forme habituelle de l'érythrémie maligne.
- 4 — A ce chapitre, feront suite les conclusions.



## HISTORIQUE

Avant DI GUGLIELMO, on avait déjà rapporté des cas de myélose érythémique aiguë ; Mme DE RODELLEC DU PORZIC, dans sa thèse inspirée par Paul CHEVALLIER (Paris 1938), en rapporte 10 observations recueillies dans la littérature, plusieurs d'entre elles prises dans le groupe des leucanémies. Si certaines sont discutables, surtout parce que trop incomplètes, d'autres apparaissent d'une authenticité beaucoup plus sûre. Nous ne nous attarderons pas sur ces cas anciens, mais parmi eux, nous en notons deux, où simultanément, le foie et la rate ont été trouvés cliniquement normaux.

\*  
\*  
\*

L'affection fut individualisée par deux publications de DI GUGLIELMO, surtout par celle de 1926 qui, rapportée en détails, et suivie d'une vérification anatomique complète, est considérée comme l'observation « princeps ». DI GUGLIELMO citait, parmi les caractères fondamentaux de la nouvelle maladie, une « splénomégalie presque toujours notable et une hépatomégalie généralement moins marquée que la splénomégalie ».

A sa suite, cette notion de la constance d'une hypertrophie clinique de ces deux organes s'est imposée jusqu'à devenir classique, et les auteurs sont pratiquement unanimes sur ce point :

— Selon Mme DE RODELLEC, « la rate toujours augmentée de volume à l'autopsie, l'est presque toujours en clinique ».

— PICARD, dans sa thèse (Lyon 1941) inspirée par PÉHU et NOËL, écrit « Dès le début de la maladie, la rate est toujours

hypertrophie, toujours accessible à la palpation... le foie, normal au début, est toujours augmenté de volume dans les cas typiques » (page 25). Cependant, il concède que « une splénomégalie modérée ne saurait infirmer le diagnostic de myélose érythrémique aiguë » (page 142).

— Pour J. MALLARMÉ et A. MOULONGUET, « on constate en règle une hypertrophie simultanée du couple hépato-splénique ». Ils notent également que « la rate est proportionnellement plus augmentée que le foie... la rate est d'autant plus grosse que l'évolution est plus prolongée », et ils concluent « Tels sont au complet, les signes cliniques de la maladie de Di Guglielmo, dans l'ensemble plutôt pauvre, se résumant à trois : anémie, fièvre, grosse rate », mais ils tempèrent leur affirmation : « Et même, de ceux-ci, seule l'anémie est constante ».

De même, cette notion est affirmée sans restriction, dans les ouvrages d'hématologie :

— J. BOUSSER écrit dans le « Traité de Médecine » : « Le foie et la rate sont hypertrophiés. Dans les cas d'évolution subaiguë, la splénomégalie peut atteindre un volume considérable ».

— P. CROIZAT, NOËL et REVOL, dans leur ouvrage « Hématologie clinique », enseignent :

« L'atteinte des organes hématopoïétiques est marquée « surtout par l'hépatosplénomégalie. La rate est habituellement volumineuse, déborde parfois l'ombilic, surtout chez « l'enfant ; dans les formes rapides, elle est généralement de « volume plus discret, perceptible cependant sous le rebord « costal. Le foie est conjointement hypertrophié ».

— Enfin, Jean BERNARD, dans le Précis des « Maladies du Sang », écrit :

« La splénomégalie est un symptôme constant, presque « toujours elle atteint des proportions importantes... l'hépatomégalie, est elle aussi, constante, mais relativement moindre que la splénomégalie ».

\* \* \*

Actuellement, il semble que cette notion doive en partie être révisée, atténuée, ou si l'on veut, affirmée avec moins de rigueur ; en effet, parmi les observations les plus récentes, un nombre relativement important ne comporte aucune hypertrophie splénique, ou bien, celle-ci est très modérée (rate seulement percevable) pendant toute la durée de l'évolution. Cette absence de splénomégalie s'accompagne parfois de l'absence de gros foie, ou encore est notée tout au long d'une évolution cependant prolongée pendant plusieurs mois (forme subaiguë). D'ailleurs, dans les conclusions de sa thèse inspirée par MALLARMÉ, MOULONGUET avait noté l'inconstance de la splénomégalie.

Ainsi, l'hépatomégalie et la splénomégalie ne doivent plus être considérées comme des signes obligatoires et constants dans les érythrémies malignes aiguës ou subaiguës.



## OBSERVATIONS

### OBSERVATION I

#### *Graupe (Observation V de la thèse de Mme de Rodellec)*

Femme de 35 ans, hospitalisée pour hémorragie utérine, qui cède après un curetage. Par la suite, d'autres hémorragies apparaissent au niveau des tympans, des gencives et du nez.

Chez cette malade très pâle, asthénique, l'examen découvre quelques ganglions inguinaux ; le foie est normal, la rate n'est pas palpable, mais la matité splénique est un peu augmentée.

L'hémogramme fait deux jours avant la mort, montre une leucocytose à 25.000 et surtout une anémie intense à 1.600.000 G.R. avec poikilocytose et microcytose, et un pourcentage important d'hématies nucléées.

Nous rapportons cette observation sous toutes réserves. Il est évident qu'elle reste discutable, du fait que l'on parle d'hématies nucléées, sans parler de formes plus jeunes érythroblastiques, et qu'une étude hématologique détaillée ne semble pas avoir été pratiquée, ce qui ne saurait surprendre, compte tenu de la date à laquelle cette observation a été présentée.

Les mêmes remarques sont valables pour l'observation suivante ; l'examen histologique qu'elle renferme n'est d'ailleurs pas des plus explicites.

### OBSERVATION II

#### *Mattirolo (Observation VI de la thèse de Mme de Rodellec)*

Enfant de 9 ans, hospitalisé pour asthénie et gingivorragies.

A l'examen : pâleur cireuse de la peau avec taches hémorragiques, quelques ganglions superficiels, amygdales tuméfiées. Foie et rate sont normaux.

L'examen de sang confirme l'anémie intense (900.000 G.R.) avec poikilocytose, anisocytose et présence d'hématies nucléées.

Mort deux jours après l'entrée.

A l'autopsie : foie de volume normal, volume de la rate légèrement augmenté. Moelle osseuse diaphysaire rouge sombre. L'examen histologique de la rate et des ganglions lymphatiques montre le tissu réticulaire de ces organes gorgé de lymphocytes et une quantité de petites hémorragies capillaires dans le parenchyme.

### OBSERVATION III

*Paul Chevallier (Observation XXIX de la thèse  
de Mme de Rodellec)*

Femme présentant une baisse importante de l'état général, un état fébrile, une pâleur extrême, des hémorragies (ecchymoses spontanées, hémorragies gingivales, épistaxis) et des taches purpuriques.

L'examen ne montre par ailleurs aucune adénopathie ; la rate est normale ou presque à la percussion comme à la palpation.

L'anémie est intense (1.592.000 G.R.) hyperchrome (1,32) avec des altérations importantes des hématies (anisocytose et poikilocytose) et de très nombreux érythroblastes 51.900, soit 369 % des leucocytes.

Le myélogramme montre une érythroblastose très importante (82 % d'érythroblastes normaux ou anormaux).

Décès un mois plus tard.

La validité de cette observation a été contestée par Picard, dans sa thèse, pour plusieurs raisons :

— d'abord, parce que le syndrome hémorragique présenté par cette malade était du type surtout hémogénique ; mais si l'on s'en réfère à l'opinion de beaucoup d'autres hématologistes, ce fait paraît au contraire constituer un argument de plus en faveur de son authenticité : l'allongement du temps de saignement, l'irrtractilité du caillot, la thrombopénie, sont en effet signalés comme particulièrement fréquents dans les myéloses érythrémiqes aiguës ou subaiguës.

— ensuite, parce que cette malade aurait présenté durant les deux années précédentes, des troubles importants de l'état général et des hémorragies utérines. Peut-être ces métrorragies

relevaient-elles d'une autre cause ? Peut-être aussi représentaient-elles bien les premiers symptômes de la maladie ? Il est maintenant admis, en ce qui concerne les leucoses aiguës, que l'affection peut avoir une période prodromique s'étalant sur plusieurs mois, parfois plus, période que l'on retrouve assez souvent à l'interrogatoire. Cette évolution prolongée d'une érythrémie maligne ne saurait en aucune façon, à notre avis, permettre de rejeter cette observation.

DI GUGLIELMO lui-même, dans le traité de Ferrata, ne rapporte-t-il pas un cas de PARADISO ayant duré trois ans.

— enfin, parce que la rate était normale, alors que l'érythroblastose existait depuis 4 mois au moins. Nous aurons l'occasion de revenir ultérieurement sur ce point qui constitue la raison de notre mémoire. Nous verrons que cet élément symptomatique est inhabituel, mais non exceptionnel.

#### OBSERVATION IV

##### *P<sup>r</sup> Loeper (Observation V de la thèse de Moulonguet)*

Mlle J..., 18 ans, présente brusquement, le 15 Mai 1944, des douleurs abdominales violentes, à type de coliques, accompagnées de vomissements, et une température à 39°. On porte le diagnostic d'affection aiguë entéro-rénale (malgré que l'on retrouve dans les mois précédents, de l'asthénie, de l'anorexie, des palpitations et une légère dyspnée d'effort).

Le 25 Mai, l'apparition d'un épisode comateux avec délire, la fait entrer à l'Hôpital d'Argenteuil, où, frappé par sa pâleur, on pratique une numération globulaire : G.R. : 1.030.000 - G.B. 17.000.

Un ictère franc se constitue après une 4<sup>e</sup> transfusion sanguine ; l'état s'aggrave de nouveau, et le 26 Juin, la malade entre dans le service du P<sup>r</sup> LOEPER, où l'examen montre une asthénie profonde, une pâleur extrême avec coloration ictérique, un éréthisme vasculaire : galop net, souffle systolique anémique. On constate une légère hépatomégalie ; la rate n'est pas perçue, mais est perceptible. Il n'y a pas de manifestations hémorragiques.

Le 27 Juin, l'examen de sang donne les résultats suivants : G.R. normaux : 1.200.000 — Hémoglobine 25 — Eléments nucléés 27.500 ; poly. neuro. 69, éosino. 1 ; lympho. 2 ; myéloblastes et paramyéloblastes 28 ; normoblastes 110 ; érythroblastes polychromatophiles 2.

L'examen du F.O. révèle l'existence d'hémorragies disséminées dans les deux champs rétinien. L'hémoculture est négative. L'examen des urines y montre la présence de pigments biliaires.

Le 1<sup>er</sup> Juillet, apparaît un point de côté sous-mammaire avec angoisse et dyspnée ; l'examen radiologique montre un gros cœur, une stase hilaire et un épanchement probable à la base gauche. Examen de sang : G.R. normaux : 1.450.000 — Hémoglobine 30 — Eléments nucléés 19.000 ; poly-neutro 74, éosino 1 ; myéloblastes et paramyéloblastes 18 ; normoblastes 88 ; érythroblastes polychromatophiles 2.

Dans les jours qui suivent, l'ictère s'accroît, puis paraît s'atténuer, en même temps que l'hépatomégalie régresse, tandis qu'apparaissent des plaques d'érythrose sur les membres supérieurs.

Puis l'ictère fonce de nouveau ; le foie n'est toujours pas perçu. Un dernier examen de sang est pratiqué : G.R. normaux : 1.650.000 — Hémoglobine 33 — Eléments nucléés 22.500 : poly-neutro 71, baso. 1, lympho. 4, myéloblastes et paramyéloblastes 15, normoblastes 26.

Et la malade meurt le 12 Juillet, sans que soient apparus de nouveaux signes, en particulier sans qu'on ait pu à un examen quelconque, percevoir cliniquement une augmentation du volume de la rate.

A l'autopsie : épanchement pleural séro-purulent bilatéral — Foie hypertrophié (2.200 g.) — Rate hypertrophiée (450 g.) — Reins hypertrophiés (250 g.).

L'examen histologique de la moelle osseuse confirme le myélogramme (lequel n'est pas rapporté dans l'observation) et révèle dans le foie, la rate et les autres glandes, une intense prolifération érythroblastique.

## OSERVATION V

*Pr Lemaire (Observation III de la thèse de Moulouquet)*

Jeune Fille de 16 ans, qui présente depuis 15 jours, un été fébrile avec, dans les premiers jours, angine, adénopathies cervicales, pâleur. Un hémogramme pratiqué avait montré : G.R. 2.000.000 — G.B. 15 à 20.000, dont 20 à 25 % de monocytes (?), quelques hématies nucléées.

Le Pr LEMAIRE, appelé en consultation, constate la persistance d'une température oscillante avec maximum à 39°, une pâleur intense ; il n'y a ni angine, ni adénopathie ; le foie est palpable, la rate est à peine percutable.

Une nouvelle numération globulaire est pratiquée : G.R. 1.500.000 — G.B. 20 à 30.000.

La formule permet de porter avec certitude le diagnostic : poly-atypiques 21 ; lympho-atypiques 25 ; cellules réticulo-endothéliales jeunes monocytoïdes 42 ; cellules souches 12 — Et hématies nucléées (du type paranormoblastique, proérythroblastique, normoblastique et hématies en mitose) 70 % des leucocytes — Pas de ponction sternale.

La mort survient quinze jours plus tard, soit à peine un mois après le début clinique, dans un état d'anémie suraiguë, sans qu'à aucun moment soient apparus de phénomènes hémorragiques.

A. MOULONGUET qui a rapporté ces deux observations, dans sa thèse, a noté dans ses conclusions l'inconstance de la splénomégalie.

#### OBSERVATION VI

*R. Damade et Ch. Dulong de Rosnay*

Enfant de 11 ans, qui est hospitalisé le 5 Juillet 1947, alors que depuis 3 mois existent une baisse de l'état général, et de la dyspnée d'effort. Chez ce malade subfébrile, qui présente par ailleurs un syndrome de Lobstein fruste, l'examen révèle une profonde atteinte de l'état général, avec amaigrissement, asthénie, pâleur. Les gencives sont un peu saignantes ; il n'existe ni angine, ni ulcération amygdalienne. Le foie est normal, la rate percevable sur un travers de la main ; il n'y a pas d'adénopathie perceptible.

Examen hématologique : G.R. 1.147.000 ; éléments nucléés 10.230 ; G.B .8.082 : Polyneutro 28 ; lympho 26 ; mono. 1 ; leucoblastes 24 ; érythroblastes 21. — La recherche des peroxydases est positive dans certaines cellules leucoblastiques. Des érythroblastes présentent des altérations diverses qui évoquent les paraérythroblastos de la maladie de Di Guglielmo.

Le myélogramme montre les mêmes altérations que dans le sang, mais plus accentuées avec un pourcentage important de cellules jeunes presque indifférenciées, et 46,5 % d'éléments de la lignée rouge, pour la plupart anormaux.

Il existe de plus une tendance hémorragique signée par un temps de saignement à 20 mn, un temps de coagulation à 9 mn, un signe du lacet positif et une thrombopénie à 57.000.

Le traitement par transfusions répétées, extraits de foie et coagulants semble provoquer une amélioration clinique et

hématologique, pendant le mois d'Août, la rate notamment n'étant plus percutable, tandis que le myélogramme annonce l'imminence d'une rechute, laquelle emporte le petit malade le 3 Octobre 1947 par une hématomérose foudroyante.

Et les auteurs remarquent que dans cette observation, qui concerne un syndrome avec réaction érythroleucoblastique, voisin de la maladie de Di Guglielmo pure, la réaction leucoblastique peut être tenue pour responsable de l'importance du syndrome hémorragique.

## OBSERVATION VII

*M. Aubry, Portier et Vollenweider*

Homme de 59 ans, hospitalisé pour anémie importante, un état fébrile, autour de 39°, accompagné d'œdèmes des membres inférieurs et de dyspnée d'effort, le tout évoluant depuis deux mois.

L'hémogramme confirme l'anémie en montrant 1.800.000 globules rouges. Par ailleurs, 4.400 globules blancs — Formule leucocytaire : poly-neutro 60 ; mono 14 ; lympho 26, — Hématies nucléées 5 % des G.B.

L'examen montre de l'œdème des membres inférieurs avec quelques taches purpuriques, un souffle systolique mésocardiaque anémique et un gros foie débordant de trois travers de doigt. Rate ni palpable, ni percutable.

Un nouvel hémogramme n'apporte aucun élément nouveau sur le précédent.

C'est le myélogramme qui fait faire le diagnostic en montrant une moelle dense contenant presque exclusivement des éléments érythroblastiques, pour la plupart d'ailleurs franchement anormaux.

En dépit du traitement (pénicilline, extraits de foie, six transfusions), qui avait donné une amélioration certaine, le malade mourait peu après une tentative d'exsanguino-transfusion.

## OBSERVATION VIII — (1<sup>re</sup> observation personnelle)

Docteur B. MULLER.

Homme de 43 ans, vu pour la première fois, le 26 Janvier 1953 pour une pyrexie modérée mais irrégulière et persistant depuis le début de Novembre 1952.

L'interrogatoire révèle immédiatement un passé tuberculeux important : castration bilatérale en 1938 (en Lorraine) pour tuberculose étendue épididymo-testiculaire. En 1940-41, apparition d'une scène de cystite avec fièvre pour laquelle les investigations alors pratiquées permettent de dépister une tuberculose rénale (présence à plusieurs reprises de bacilles de Koch dans les urines). Le malade (habitant depuis 1939 dans la région de St-Etienne), refuse toute idée d'intervention rénale et est soigné longuement par son médecin de famille (repos et emploi prolongé d'allergine et médicaments voisines). Le traitement s'échelonne de 1941 à 1945 avec amélioration progressive des symptômes. De 1945 à fin 1952, le malade va très bien, ne présentant plus le moindre signe urinaire.

Le 11 Novembre 1952, il présente brusquement, sans atteinte antérieure apparente de l'état général, une hématurie totale, indolore, d'abondance moyenne, suivie 48 heures plus tard de rétention passagère avec émission de quelques caillots sanguins mélangés aux urines.

A cette date et dans les jours suivants, il n'y aurait pas eu de fièvre. Ultérieurement, on ne note pas de nouveaux signes urinaires. Vers le 10 Décembre, crise douloureuse de la moitié droite de l'abdomen, cataloguée : crise vésiculaire. Depuis, la température se maintient sub-fébrile entre  $37^{\circ} 6$  et  $37^{\circ} 9$ , les matins ;  $38^{\circ}$ - $38^{\circ} 5$ , les soirs, cela avec des variations en plus ou en moins, très irrégulières. Cette pyrexie persistant associée à une baisse de l'état général, l'un de nous, appelé en consultation par le médecin de famille, conseille la mise en observation dans son service du Centre Hospitalier de Saint-Etienne, pensant d'ailleurs à un réveil de la tuberculose rénale.

A l'entrée, le 29/1/53 : malade pâle nettement amaigri (pèse 49 k. 200 contre 58 durant l'été 1952). L'état général est cependant satisfaisant mais la ténacité de la pyrexie, (qui durant tout le séjour dans le service va se maintenir irrégulière entre  $37^{\circ} 5$  et  $38^{\circ} 5$  avec quelques clochers jusqu'à  $39^{\circ}$ ) et des vitesses de sédimentation entre 50 et 65 %, ne laissent aucun doute sur l'évolution de l'affection.

L'examen clinique est d'ailleurs strictement négatif, en dehors de la pâleur (pas très intense à première vue) et d'un foie discrètement augmenté, dépassant de un travers de doigt et régulier non douloureux. Il n'existe en particulier, pas la moindre hypertrophie splénique ou ganglionnaire.

En raison des antécédents, on entreprend une étude détaillée de l'appareil urinaire :

— les analyses d'urines ne révèlent qu'une discrète albuminurie intermittente, autour de 5 centigrammes.

— les cytologies sont négatives, les urines sont d'ailleurs claires.

— la recherche du bacille de Koch avec inoculation au cobaye se révèle négative.

— l'azotémie est à 0 g., 45.

-- les clichés rénaux après urosélectan, révèlent un rein gauche entièrement normal et fonctionnant parfaitement. A droite, le calice supérieur est sensiblement normal. Les calices moyen et inférieur sont anormaux, leurs extrémités répondent à des images arrondies calcifiées (qui auraient déjà été notées en 1945) au nombre de trois dont l'aspect et la disposition générale font penser à de vieilles cavernes tuberculeuses à parois calcifiées et en grande partie exclues.

Par ailleurs, des clichés pulmonaires, avec tomographies, permettent d'éliminer toute lésion de bacillose évolutive. La confrontation de ces données, permet d'admettre qu'une nouvelle évolution de la tuberculose urinaire n'est pas en cause. Un traitement mixte : (streptomycine générale : 2 grs. pro die, associée à des injections d'hydrochaulmoogréol) prolongé du 30 Janvier au 14 Février ne donne pas le moindre résultat sur la température.

Le 2 Février 1953, un hémogramme oriente définitivement le diagnostic en donnant les résultats suivants : 2.650.000 G.R. et 9.300 G.B. dont :

50 % poly. neutro., 6 % poly. éosino., 10 % monocytes.  
24 % lymphocytes, 10 % de promyélocytes.

Il existe en outre un nombre considérable de cellules érythroblastiques comprenant : (pour 100 éléments blancs)

46 % d'érythroblastes acidophiles.  
12 % d'érythroblastes polychromatophiles.  
2 % d'érythroblastes basophiles.

Groupe sanguin : A.

En présence de cette érythroblastose, divers examens sont pratiqués :

a) des clichés du rachis lombaire et du bassin, ne montrent pas d'image osseuse anormale orientant vers une métastase osseuse d'épithélioma. Il en est de même des clichés du crâne.

b) des clichés gastro-duodénaux éliminent toute idée de néoplasme gastrique.

c) les réactions de Hanger et Mac Lagan sont positives. Réaction d'Hijmans Van den Bergh indirecte = 0,8 unité.

d) la ponction biopsie du foie pratiquée au trocart de Cazal montre l'absence de tout foyer hémato-poïétique et en particulier, d'infiltration érythroblastique. Il n'y a pas d'autre part, le moindre aspect histologique de tuberculose.

e) un myélogramme, en date du 2 Février, montre :

*Série érythroblastique 81 %*

|                                         |    |
|-----------------------------------------|----|
| Proérythroblastes .....                 | 10 |
| Erythroblastes basophiles .....         | 21 |
| Erythroblastes polychromatophiles ..... | 22 |
| Erythroblastes orthochromatiques .....  | 28 |

*Série blanche granuleuse 17 %*

— Formes jeunes 4 %

|                                 |     |
|---------------------------------|-----|
| Myéloblaste .....               | 0,5 |
| Promyélocyte neutrophile .....  | 1   |
| Myélocyte neutrophile .....     | 1   |
| Métamyélocyte neutrophile ..... | 0,5 |
| Métamyélocyte éosinophile ..... | 1   |

— Formes adultes 13 %

|                                   |      |
|-----------------------------------|------|
| Polynucléaires neutrophiles ..... | 12,5 |
| Polynucléaire éosinophile .....   | 0,5  |

*Autres cellules 2 %*

|                     |     |
|---------------------|-----|
| Lymphocyte .....    | 1,5 |
| Plasmocyte .....    | 0,5 |
| Mégacaryocyte ..... | 0,5 |

f) la culture de moelle osseuse sur Jensen resta stérile. Deux cobayes inoculés l'un avec de la moelle osseuse, l'autre avec un fragment de foie retiré par ponction biopsie, ne présentèrent aucune lésion de tuberculose.

Ultérieurement, le malade demeure hospitalisé jusqu'au 23 Mai 1953. Durant toute cette période :

a) la température reste constamment élevée et irrégulière autour des chiffres donnés plus haut, pas du tout influencée par un traitement à la terramycine.

b) l'état général se maintient sensiblement stationnaire jusqu'au début de Mai, mais présente à partir de cette date un effondrement rapide.

c) durant toute cette période de multiples examens cliniques sont toujours entièrement négatifs au point de vue splénomégalie et hypertrophie ganglionnaire. Le volume du foie

n'augmente absolument pas, cet organe continuant à dépasser de un travers de doigt environ le rebord costal.

d) le malade ne signale pas de douleurs ostéocopes. Pas de manifestation hémorragipare en dehors d'une hémorragie gingivale au niveau de deux molaires inférieures déchaussées, et de rares hémorragies réliniennes à l'examen du fond d'œil. Aucune manifestation pharyngée.

e) de multiples hémogrammes sont pratiqués durant le séjour :

*le 8/2/53* : 3.000.000 G.R. et 14.900 G.B.

dont : 48 % poly neutro., 3 % poly. éosino., 12 % mono., 21 % lympho., 16 % promyélocytes.

On note pour 100 leucocytes : 2 % d'érythroblastes basophiles, 17 % d'érythroblastes polychromatophiles, 65 % d'érythroblastes acidophiles.

*le 14/2/53* : 2.520.000 G.R. et 10.000 G.B.

dont : 43 % poly. neutro., 5 % poly. éosino., 1 % poly. baso., 13 % mono., 26 % lympho., 12 % promyélocytes.

On note pour 100 leucocytes : 3 % d'érythroblastes basophiles, 12 % d'érythroblastes polychromatophiles, 62 % d'érythroblastes acidophiles.

*le 24/2/53* : 2.540.000 G.R. et 13.000 G.B.

dont 38 % poly. neutro., 2 % poly. éosino., 4 % mono., 26 % lympho., 30 % promyélocytes.

Il y a 48 % d'érythroblastes polychromatophiles et 180 % d'érythroblastes acidophiles.

*le 5/3/53* : 1.510.000 G.R. — 10.000 G.B.

dont : 30 % poly. neutro., 2 % poly. éosino., 2 % poly. baso., 18 % mono., 42 % lympho., 6 % promyélocytes.

En outre : 10 % d'érythroblastes basophiles.

102 % d'érythroblastes polychromatophiles.

144 % d'érythroblastes acidophiles.

*le 9/3/53* : 2.100.000 G.R. et 19.800 G.B.

dont : 50 % poly. neutro., 14 % mono., 24 % lympho., 4 % myélocytes neutro., 8 % promyélocytes.

Il y a : 4 % d'érythroblastes basophiles.

74 % d'érythroblastes polychromatophiles.

90 % d'érythroblastes acidophiles.

le 23/3/53 : 2.720.000 G.R. — 14.000 G.B.

dont : 30 % poly. neutro., 36 % mono., 28 % lympho.,  
4 % myélocytes neutro., 2 % promyélocytes.

On note en outre :

4 % de proérythroblastes.  
2 % d'érythroblastes basophiles.  
74 % d'érythroblastes polychromatophiles.  
138 % d'érythroblastes acidophiles.

le 26/3/53 : 2.400.000 G.R. — 5.500 G.B.

dont : 18 % poly. neutro., 2 % poly. éosino., 24 % mono.,  
44 % lympho., 12 % promyélocytes.

Il y a en outre :

2 % d'érythroblastes basophiles.  
24 % d'érythroblastes polychromatophiles.  
76 % d'érythroblastes acidophiles.

le 8/4/53 : 2.800.000 G.R. — 5.200 G.B.

dont : 26 % poly. neutro., 2 % poly. éosino., 24 % mono.,  
38 % lympho., 10 % promyélocytes.

On note : 8 % d'érythroblastes basophiles.  
20 % d'érythroblastes polychromatophiles.  
50 % d'érythroblastes acidophiles.

le 22/4/53 : 2.600.000 G.R. — 5.600 G.B.

dont : 45 % poly. neutro., 10 % mono., 35 % lympho.,  
10 % promyélocytes.

Baisse des érythroblastes :

5 % de proérythroblastes.  
10 % d'érythroblastes polychromatophiles.  
5 % d'érythroblastes acidophiles.

le 2/5/53 : 1.690.000 G.R. — 3.240 G.B.

dont : 36 % poly. neutro., 20 % mono., 40 % lympho.,  
2 % promyélocytes, 2 % leucoblastes.

Il y a : 8 % de proérythroblastes.  
8 % d'érythroblastes basophiles.  
12 % d'érythroblastes polychromatophiles.  
12 % d'érythroblastes acidophiles.

le 16/5/53 : 1.650.000 G.R. — 3.700 G.B.

dont : 18 % poly. neutro., 44 % lympho., 38 % leucoblastes.

Les érythroblastes ont presque disparu :

2 % de polychromatophiles.

1 % d'acidophiles.

*le 23 5/53* : 1.200.000 G.R. — 4.000 G.B.

dont : 32 % poly. neutro., 20 % lympho., et 48 % léucoblastes.

On ne trouve plus d'érythroblastes à ce dernier examen.

Lors des divers hémogrammes certains érythroblastes sont très anormaux, présentant un aspect pseudo-mégalo-blastique, ainsi que le constata Monsieur le P<sup>r</sup> CROIZAT.

Au cours des dernières semaines, l'état général s'effondra rapidement, en même temps que s'installent des œdèmes assez importants des membres inférieurs et que le malade se plaint de céphalées (l'examen du fond d'œil montre seulement quelques rares hémorragies rétinienues le 8/5/53).

Le malade est emmené par sa famille le 23 Mai. Il meurt 3 jours plus tard. Un dernier examen clinique, le 22/5/53, montre l'absence de toute splénomégalie. Le foie dépasse toujours de un travers de doigt et n'a absolument pas augmenté de volume, depuis l'entrée.

Durant le séjour, le malade a reçu, outre un traitement vitaminé continu (complexe B, vitamine B-12 injectable, vitamine C à haute dose), douze transfusions iso-groupe et l'essai infructueux sur la température, de streptomycine, puis de terramycine. Pas le moindre résultat évident.

#### OBSERVATION IX (seconde observation personnelle)

Docteur P. JOSSERAND. (1)

Garçon de 14 ans, entrant dans le service de Pédiatrie de l'Hôpital de Bellevue à Saint-Etienne, le 30 Octobre 1946 :

Dans ses antécédents familiaux, on ne retrouve rien : ses parents sont en bonne santé, ainsi que son frère et ses trois sœurs.

Personnellement, il est né à terme (accouchement au forceps) et a été nourri au sein pendant 3 mois. Développement psycho-moteur normal. Il a eu plusieurs otites vers l'âge de 5 ans et a présenté, l'année précédente, un épisode pulmonaire

---

(1) Nous tenons à remercier ici le Docteur P. Josserand pour l'amabilité avec laquelle il nous a permis de faire des recherches dans les riches archives de son service hospitalier.

sur lequel on ne possède aucun renseignement. En Août 1945, adénite axillaire consécutive à une piqûre septique d'un doigt.

Les premiers troubles sont apparus en Septembre 1946 : essoufflement anormal, asthénie, anorexie, perte de l'entrain habituel. Il y a eu quelques gingivorragies mais pas d'épistaxis. Enfin, la mère a été frappée par un état de pâleur qui s'est répété à plusieurs reprises. Un examen de sang demandé par le médecin traitant, a donné les résultats suivants : Numération : G.R. 750.000 — G.B. 6.200 — Formule leucocytaire : poly. neutro. 28 — poly. éosino. 1 — lympho. 50 — moyens mono. 18 — grands mono. 3 — Anisocytose et poikilocytose marquées — Polychromatophilie — Présence d'assez nombreuses hématies nucléées.

A son entrée dans le service, la pâleur est en effet très marquée ; elle donne un reflet cireux au visage ; les lèvres sont décolorées, les conjonctives très pâles. — Le reste du corps frappe également par la teinte blanchâtre des téguments ; le tissu sous-cutané est comme infiltré et donne une impression mollassse, gélatiniforme ; il existe quelques taches purpuriques isolées sur la cuisse gauche.

La température est à 38° ; il n'y a ni sucre, ni albumine dans les urines.

L'examen pulmonaire est négatif, de même que l'examen neurologique ; il n'y a pas de signes méningés. L'auscultation cardiaque fait entendre un souffle systolique méso-cardiaque, se propageant peu, mais perçu encore avec une intensité moindre à la pointe et à la base. Enfin, il existe des souffles mentonnier, oculaire et frontal.

Le ventre est souple ; le foie déborde de un travers de doigt le rebord costal ; il n'est pas douloureux. La rate n'est ni palpable, ni percutable. La muqueuse pharyngée est très pâle, les amygdales normales. Il n'y a pas de glossite.

L'examen du fond d'œil fait le même jour, montre à gauche une vaste flaque hémorragique dans le champ temporal inférieur et la papille est peu nette ; à droite, il existe des hémorragies le long des vaisseaux et les bords de la papille sont peu nets. Quelques hémorragies sont centrées par un point jaune.

L'hémiogramme du 30 Octobre donne des résultats comparables à ceux du précédent : Numération : G.R. 702.000 — G.B. 3.800 — Hémoglobine 30 %.

Formule leucocytaire : poly. neutro. 45 — moyens mono. et lympho. 54 — lymphoblaste 1. Il y a 9 hématies nucléées pour 100 leucocytes.

Le myélogramme effectué le lendemain, oriente alors le diagnostic en montrant une importante prolifération érythroblastique :

*Série érythroblastique 60 %.*

|                                 |    |
|---------------------------------|----|
| Proérythroblastes .....         | 3  |
| Erythroblastes basophiles ..... | 12 |
| Normoblastes .....              | 45 |

*Série blanche granuleuse 31%.*

— Formes jeunes 18 %.

|                                  |   |
|----------------------------------|---|
| Myéloblastes .....               | 9 |
| Myélocytes neutrophiles .....    | 4 |
| Myélocytes éosinophiles .....    | 2 |
| Métamyélocytes neutrophiles .... | 2 |
| Métamyélocyte éosinophile .....  | 1 |

— Formes adultes 13 %.

|                                   |    |
|-----------------------------------|----|
| Polynucléaires neutrophiles ..... | 12 |
| Polynucléaire éosinophile .....   | 1  |

*Autres cellules 9 %.*

|                             |   |
|-----------------------------|---|
| Grands mononucléaires ..... | 2 |
| Lymphocytes .....           | 6 |
| Plasmocyte .....            | 1 |

La cuti-réaction à la tuberculine est négative. Il n'y a pas de bacille diphtérique à l'examen des deux prélèvements de gorge et de nez. La sérologie syphilitique est négative.

L'enfant est mis au traitement suivant : foie de veau, extraits de foie, vitamine C et petites transfusions (100 cc. le 31 Octobre — puis respectivement 60 et 70 cc. par voie sternale les 3 et 6 Novembre).

Le 5 Novembre, l'hémogramme est le suivant : G.R. 820.000 — G.B. 3.680 — Hémoglobine 30 % — Poly. neutro. 40 — poly. éosino. 6 — grands mono. 20 — moyens mono. et lympho. 34 — érythroblastes basophiles 7 — normoblastes 2.

L'état du malade s'aggrave : sa température est irrégulière entre 37°6 et 38°8, et le 8 Novembre, on trouve à l'examen cardiaque un gros cœur dont la pointe bat dans le 6° espace, en dehors de la ligne mamelonnaire, un galop très net, surtout dans les régions apexienne et endapexienne ; le petit souffle systolique apexien et mésocardiaque persiste. L'examen radioscopique du thorax confirme l'existence d'une hypertrophie cardiaque en montrant un gros cœur occupant la moitié du thorax, avec un gros ventricule gauche arrondi, une oreillette droite

saillante et un comblement de l'espace clair postérieur en O.A.D.

Le foie est toujours un peu gros, la rate n'est pas perçue. Enfin, les tissus paraissent encore plus infiltrés que précédemment.

L'hémogramme du 9 Novembre est du même ordre que les précédents : G.R. 785.000 — G.B. 2.360 — Poly. neutro. 34 — Poly. éosino. 2 — grands mono. 2 — moyens mono. et lympho. 62 — Proérythroblastes basophiles 4 — normoblastes 8.

Le temps de saignement est de 22 mn ; le signe du lacet est négatif. Un nouvel examen d'urines est négatif : il n'y a ni albumine, ni sucre, ni sang.

Le 12 Novembre, l'enfant fait une petite crise hémorragique avec une épistaxis dans la soirée, et un saignement prolongé de la piqûre auriculaire de prélèvement. L'état reste très grave ; on adjoint des tonicardiaques au traitement ; la température se maintient toujours autour de 38°, et l'enfant quitte le service le 18 Novembre, pour mourir dans sa famille trois jours plus tard.

Un second myélogramme, fait le 14 Novembre, est le suivant :

*Série érythroblastique 42 %.*

|                                    |    |
|------------------------------------|----|
| Mégaloblastes .....                | 4  |
| Proérythroblastes basophiles ..... | 9  |
| Erythroblastes basophiles .....    | 22 |
| Normoblastes .....                 | 49 |

*Série blanche granuleuse 47 %.*

— Formes jeunes 34 %.

|                                   |    |
|-----------------------------------|----|
| Myéloblastes .....                | 38 |
| Myélocytes neutrophiles .....     | 15 |
| Myélocytes éosinophiles .....     | 7  |
| Métamyélocytes neutrophiles ....  | 3  |
| Métamyélocytes éosinophiles ..... | 5  |

— Formes adultes 13 %.

|                                   |    |
|-----------------------------------|----|
| Polynucléaires neutrophiles ..... | 20 |
| Polynucléaires éosinophiles ..... | 6  |

*Autres cellules 11 %.*

|                              |    |
|------------------------------|----|
| Grands mononucléaires .....  | 2  |
| Moyens mono. et lympho. .... | 13 |
| Histiocytes .....            | 5  |
| Plasmocytes .....            | 2  |

Le dernier examen de sang, fait le jour du départ, a montré pour la première fois l'existence d'une leucoblastose sanguine :

Numération : G.R. 720.000 — G.B. 5.050.

Hémoglobine 10 %.

Formule leucocytaire: poly. neutro. 43 — grand mono. 1 — moyens mono. et lympho. 41 — métamyélo. neutro. 2 — leucoblastes 13 — érythroblastes basophiles 4 — érythroblastes orthochromatiques 4.

La réaction des peroxydasés a permis de conclure que les leucoblastes n'étaient pas des cellules du type granulocytaire.

## DISCUSSION

### A. — Etude critique de nos observations

La nature même de l'affection présentée par nos deux malades ne nous semble faire aucun doute. On ne peut ni pour l'un, ni pour l'autre, parler de maladie de Di Guglielmo, au sens d'érythrémie maligne pure, mais il s'est bien agi de deux cas d'érythroleucomyélrose, affection très voisine de la précédente.

Le tableau clinique par lui-même était déjà fortement évocateur d'une hémopathie : l'association d'anémie, de fièvre, et d'hémorragies incitait à pousser les investigations dans le sens hématologique.

L'anémie était déjà notable au premier examen ; si la pâleur n'était pas très intense à première vue chez notre malade adulte, elle était frappante dans notre dernière observation où on notait « enfant très pâle, reflet cireux du visage, léguments blanchâtres, lèvres et muqueuses buccale et pharyngée décolorées, conjonctives très pâles », ainsi que la constatation de souffles oculaire, mentonnier et frontal. Par contre, le souffle systolique perçu à la pointe et dans la région mésocardiaque n'était peut-être pas d'origine exclusivement anémique.

La température, dans les deux cas, a été constamment, mais modérément élevée, et irrégulière, se situant entre 37°5 et 38° les matins, et 38°-38°5 les soirs avec des variations en plus ou en moins. Et cette fièvre s'est montrée particulièrement tenace, absolument pas influencée par la thérapeutique chez notre premier malade qui recut un traitement prolongé par la streptomycine, puis la terramycine.

Les hémorragies furent discrètes, si l'on met à part l'hématurie qui une fois ouvrit la scène clinique. On a noté une hémorragie gingivale dans un cas, des gingivorragies, une épistaxis et quelques taches purpuriques dans l'autre, et, chez nos deux malades, des hémorragies rétiniennees à l'examen du fond d'œil.

Les hémogrammes successifs ont confirmé l'anémie :

— dans le premier cas, le nombre des globules rouges s'est maintenu entre 2.500.000 et 3.000.000 (sans jamais dépasser ce chiffre) pendant la plus grande partie de l'évolution. D'autre part, ce nombre s'est montré inférieur à 1.700.000 aux trois examens successifs effectués dans les quatre semaines qui ont précédé la mort.

Cette anémie a donc été intense et progressive ; les trois derniers examens ont montré une chute globulaire terminale très nette ; et on peut regretter qu'un dernier examen n'ait pu être pratiqué peu avant la mort. Il convient de noter toutefois que cette chute globulaire a coïncidé avec l'apparition de leucoblastes dans le sang.

— dans le second cas qui concernait, il est vrai, une forme d'évolution beaucoup plus rapide, l'anémie a été d'emblée très marquée ; le nombre de globules rouges a toujours été inférieur à 900.000 aux 5 examens pratiqués. L'apparition de la leucoblastose n'a pas influencé ce nombre. On notait l'existence d'une anisocytose et d'une poïkilocytose marquées avec polychromatophilie importante, ainsi que la présence d'assez nombreuses hématies nucléées.

C'est l'examen de sang qui a révélé l'érythroblastose sanguine, et orienté le diagnostic de façon assez précise.

— Chez notre malade adulte, l'érythroblastose a été d'abord importante (successivement 60, 84, 77 % du nombre des éléments blancs), puis, est devenue considérable (198, 256, 168, 218 et 102 %) pour diminuer ensuite (78, 20, 40 et 3 %), et finalement devenir nulle puisqu'on n'a pas trouvé d'érythroblaste au dernier examen fait 9 jours avant la mort.

Sur diverses lames, certains érythroblastos étaient très

anormaux, présentant un aspect pseudo-mégaloblastique, ainsi que le constata le Professeur CROIZAT.

Enfin, contrairement à certaines observations, mais comme il a été noté dans de nombreux cas, il n'y avait pas d'hiatus érythémique, les érythroblastes acidophiles ayant presque toujours été les plus nombreux.

— Chez notre petit malade, si on a bien noté dès le premier examen de sang, la présence d'assez nombreuses hématies nucléées, leur nombre, comparé au nombre des globules blancs, n'a jamais été très élevé.

Nos deux malades présentaient dans leurs formules leucocytaires successives, et portant sur les éléments de la série blanche, des modifications qui, si elles ne sont pas caractéristiques, sont habituellement notées tant dans la maladie de Di Guglielmo proprement dite que dans l'érythroleucomyélrose :

— leucopénie et lymphocytose relative dans notre seconde observation personnelle,

— leucopénie terminale et surtout granulopénie avec présence de granulocytes jeunes dans notre première observation, où, dès le début, la formule sanguine comportait un pourcentage relativement important de promyélocytes.

Enfin, dans les deux cas l'apparition de leucoblastes indifférenciés, serait suffisante pour affirmer le diagnostic d'érythroleucémie. Chez notre premier malade, on a vu les leucoblastes prendre peu à peu la place des érythroblastes et finir par représenter près de la moitié des cellules blanches, tandis que les érythroblastes disparaissaient complètement au dernier examen.

Une étude complète de l'hémostase n'a pas été faite, mais, chez notre jeune malade, le temps de saignement était de 22 mn, donc notablement augmenté et on a observé une fois un saignement prolongé de la piqure auriculaire de prélèvement de sang.

Les résultats de la ponction médullaire vinrent, dans le premier cas, pleinement confirmer les données des hémogrammes successifs en montrant 81 % d'érythroblastes dont 31 %

de formes jeunes ; dans le second cas, où les examens de sang étaient peu explicites, ils orientèrent le diagnostic en montrant successivement 60 et 40 % d'érythroblastes dont 15 % de formes jeunes chaque fois. Simultanément, le nombre des éléments de la série granuleuse était très diminué, représentant 16,5 % du nombre total des éléments dans le premier cas, et successivement 22 et 47 % dans le second, où l'on note l'existence d'un hiatus leucémique net.

Chez notre malade adulte en outre, l'absence de tout néoplasme épithélial dépistable, permettrait, s'il en était besoin, d'éliminer pratiquement une érythroblastose cancéreuse par métastase médullaire d'un épithélioma.

Enfin, l'évolution a été dans les deux cas fatale ; dans un cas, l'affection a duré 6 à 7 mois et on peut parler de forme subaiguë ; par contre, chez notre malade de 14 ans, l'évolution a été beaucoup plus rapide et la mort est survenue au bout d'environ trois mois.

Ainsi nos deux observations répondent bien à la description clinique et hématologique de l'érythroleucomyélrose telle que l'a donnée DI GUGLIELMO lui-même.

Nous ne reviendrons pas sur l'anémie importante, la fièvre irrégulière, les hémorragies d'ailleurs moyennes, symptômes que nous avons mentionnés précédemment.

Nous signalerons l'absence de toute hypertrophie ganglionnaire et de toute manifestation bucco-pharyngée, signes habituels dans cette affection.

Par contre, nos deux observations se caractérisent par une anomalie symptomatique évidente : l'absence de splénomégalie ; malgré de multiples examens, nous ne pûmes jamais mettre en évidence la moindre hypertrophie splénique, même à la phase terminale. C'est sur ce fait que nous nous étendrons ultérieurement.

## B. — Etude nosologique

A propos de ces deux observations d'érythroleucomyélrose, nous allons reprendre rapidement la question de la place occupée par cette affection dans le cadre des hémopathies aiguës, après avoir signalé quelques points qui nous ont paru dignes d'intérêt dans l'étude des liens de parenté existant entre l'érythromyélose aiguë et la leucose aiguë.

### 1. — RAPPORTS ENTRE LA MALADIE DE DI GUGLIELMO ET LA LEUCOSE AIGÜE.

Il existe en effet entre la maladie de Di Guglielmo et les leucoses aiguës des éléments de parenté indiscutables, fait déjà noté par DI GUGLIELMO lui-même et sur lequel sont revenus la plupart des auteurs qui se sont occupés de cette affection.

Du point de vue pathogénique, comme le souligne MALLARMÉ, le processus cellulaire de la maladie de Di Guglielmo est exactement un processus leucémique avec ses quatre éléments : hyperplasie du système érythropoïétique avec métaplasie, anaplasie avec dysplasie et irréversibilité du processus signant sa malignité. L'analogie essentielle est constituée par la présence de cellules indifférenciées dans le sang périphérique des malades atteints de l'une ou l'autre de ces deux affections. Et au hiatus leucémique répond le hiatus érythrémiqne.

Anatomiquement, il s'agit de processus systématisés ; on a voulu, dans une certaine mesure opposer à la grande diffusion du processus leucosique, la limitation plus stricte du processus érythrémiqne ; on sait actuellement qu'il existe des observations où la prolifération leucoblastique apparaît anatomiquement strictement localisée, et d'autres dans lesquelles la prolifération érythroblastique est diffuse, étendue en dehors du système hématopoïétique proprement dit.

Les analogies cliniques ne sauraient alors surprendre ;

nous voulons parler avant tout de l'anémie, de la fièvre et de l'hypertrophie des organes hématopoïétiques, ainsi que de l'évolution fatale, et en général à brève échéance, dans les deux cas.

Mais il est dans les deux affections des formes d'évolution subaiguë ; des observations de leucoses subaiguës évoluant sur 12 à 18 mois ou même plus, sont bien connues ; nous citerons une observation non publiée, assez démonstrative, sur ce point : chez un malade suivi dans le service hospitalier du Dr. B. MULLER, les hémogrammes successifs ont comporté depuis le début jusqu'à la terminaison fatale, c'est-à-dire pendant près de deux ans, 60 à 90 % de cellules indifférenciées. Des cas analogues d'érythromyélose subaiguë ont été rapportés ; ils sont certainement beaucoup plus rares, mais il faut tenir compte de la fréquence relative des deux affections.

Ces cas sont d'ailleurs probablement plus fréquents qu'il ne le paraît à première vue : en effet la durée d'évolution d'une maladie se compte à partir de l'apparition des premiers symptômes ; et une longue phase de latence clinique pendant laquelle la maladie existait déjà en fait, précède très souvent ceux-ci de plus ou moins loin. On peut rappeler, pour illustrer ce propos, les observations de leucosé aiguë diagnostiquée à la période pré-clinique à l'occasion d'un examen de sang fait systématiquement chez un sujet donneur de sang et en parfaite santé apparente.

Nous ne nous étendrons pas plus longuement sur cette question dont nous n'avons voulu aborder que certains points. Nous rappellerons cependant que ces analogies établies sur l'anatomie pathologique, la clinique et les hypothèses pathogéniques, se trouvent confirmées par les observations de pathologie expérimentale.

La pathologie animale offre à considérer une maladie qu'on n'a pas manquée de rapprocher de ces affections : c'est la leucémie transmissible des poules, due à un virus filtrant cultivable sur membrane chorio-allantoïdienne et qui, introduit dans l'organisme, se localise exclusivement sur la moelle

osseuse. La maladie ainsi produite peut revêtir une forme leucémique ou plus souvent une forme érythémique ou mixte érythroleucémique ; enfin, il peut s'agir d'une prolifération sarcomateuse.

On a pu reproduire expérimentalement, chez le rat et le lapin, des processus comparables par l'administration de produits cancérigènes : Jean BERNARD par des injections intramédullaires de goudron, STORTI, GAETANI et LANZA, en utilisant le benzopyrène, ont provoqué des lésions systématisées à toute la moelle osseuse, et qui intéressaient aussi la rate, mais à un bien moindre degré. Ils ont pu déterminer ainsi des tumeurs, des réactions érythromyélosiques pures et des érythroleucémies.

A ces données de l'expérimentation, se superposent les constatations de la clinique : entre ces deux affections que rapprochent tant d'analogies, il existe des formes intermédiaires, des formes de passage de l'une à l'autre, qui sont représentées par l'érythroleucomyélrose.

## 2. — PLACE DE L'ÉRYTHROLEUCOMYÉLOSE

Ce n'est pas une maladie particulière. Elle participe en effet de l'une et de l'autre des deux affections, entre lesquelles elle constitue une sorte de transition.

Selon la définition donnée par DI GUGLIELMO, lui-même, et citée par MALLARMÉ, dans son article sur la maladie de Di Guglielmo dans « Le Sang », « c'est un processus morbide caractérisé par une hyperplasie primitive et systématique de tout le tissu myéloïde (érythropoïétique, granulopoïétique, et mégacaryopoïétique, accompagnée d'une intense anaplasie (différenciation incomplète des éléments érythrocytiques et granulocytiques) ».

Les érythroblastes rencontrés sur les lames de sang sont nombreux et présentent des anomalies, surtout morphologiques (asynchrisme de maturation nucléo-plasmatique, noyau bourgeonnant, parfois en mitose, érythroblastes à granulations basophiles, érythroblastes contenant un bâtonnet azuro-

phile) qui évoquent les paraérythroblastes de la maladie de Di Guglielmo.

Les leucoblastes eux sont les mêmes que ceux de la leucémie aiguë, plus ou moins indifférenciés, d'aspect myéloblastique ou même hémocytoblastique : ils présentent des anomalies, un aspect parfois monstrueux qui en font des éléments très peu différenciés et hautement pathologiques.

Enfin, on peut noter la coexistence d'un hiatus leucémique et d'un hiatus érythrémiqne.

Compte tenu des schémas généraux de l'hématopoïèse dans les différentes lignées, l'apparition de leucoblastes au cours d'une érythémie maligne ne saurait surprendre.

En effet, dans toute leucémie d'évolution subaiguë ou chronique, il existe presque toujours une tendance des éléments à évoluer du stade le plus différencié vers un stade peu ou pas différencié, soit d'emblée dès la première poussée évolutive, soit au cours de poussées ultérieures. L'apparition de leucoblastes au cours d'une affection caractérisée par une érythroblastose très importante semble bien ressortir au même processus. Par ailleurs, on sait qu'il existe habituellement dans le sang des érythrémiqnes, des cellules blanches jeunes, myélocytes, promyélocytes et même parfois myéloblastes, plus rarement des cellules souches. Les formes les plus jeunes se rencontrent plus volontiers dans les formes de la maladie d'évolution rapide ou apparaissent lors de la poussée évolutive terminale. Ainsi, l'apparition de leucoblastes semble presque logique venant illustrer l'affirmation énoncée précédemment.

Et nous ne pouvons mieux faire que de citer encore MALLARMÉ : « on retrouve ainsi une règle commune à toutes les érythroleucémies qui permet d'opposer les érythroleucémies chroniques qui sont myélocytaires et érythroblastiques, aux érythroleucomyéloses aiguës qui sont leucoblastiques et proérythroblastiques ou paraérythroblastiques »...

Tous ces faits rapprochent encore érythromyélose maligne et leucose.

On a décrit d'ailleurs des leucoses proprement dites à

début érythroblastique ; nous ne voulons pas parler de l'érythroblastose préleucémique réactionnelle d'origine hémolytique, mais des cas de leucose ayant présenté un stade d'érythroblastose pure ou presque, auquel a fait suite, dans un deuxième temps, une association érythroleucosique.

Il est évident qu'en toute logique, il semble bien s'agir de faits pour le moins très voisins de l'érythroleuconyctose, et dont nous sommes prêts quant à nous, à admettre l'identité. En effet, on ne peut guère tenir compte de la séparation entre ces deux faits, établie sur les proportions relatives différentes des divers éléments en cause. Les taux respectifs des érythroblastes et des leucoblastes varient effectivement dans des proportions assez importantes : dans la forme pure de la maladie de Di Guglielmo, leur nombre se situe d'ordinaire entre 50.000 et 100.000 avec des extrêmes qui vont de 600 (Frugoni) à 258.000 (Lattes). Il en est de même dans l'érythroleuconyctose et on connaît les variations du pourcentage des leucoblastes dans les leucémies aiguës. On ne peut non plus établir une différence sur la durée respective des phases d'érythroblastose pure et d'érythroleucoblastose. Et quand les leucoblastes apparaissent, les érythroblastes peuvent persister ou au contraire diminuer ou même disparaître complètement et rapidement. Nous ne voulons pour autre preuve de cette identité, que la constatation d'observations de cas analogues publiés sous des titres différents par des auteurs eux-mêmes différents.

Tous les faits que nous venons de citer ou de discuter ne font que mettre davantage l'accent sur les liens de parenté qui unissent les deux processus parallèles dont nous avons déjà esquissé les rapports dans le chapitre précédent. Et peut-être pouvons-nous conclure sur cette hypothèse : « Erythroblastose et leucoblastose, quelles que soient leurs intensités, leurs chronologies, ne sont probablement que les modalités réactionnelles différentes d'une même maladie » (MALLARMÉ et MOULONGUET).

Il apparaît alors bien difficile de fixer exactement la place de l'érythroleuconyctose. Fait-elle ou non partie de la maladie de Di Guglielmo ?

— Certains, comme PICARD, lui refusent ce titre et exigent pour dire maladie de DI GUGLIELMO, que l'érythroblastose et la prolifération érythémique, non seulement soient très importantes, mais constituent toute la maladie.

— D'autres, comme LEMAIRE et MALLARMÉ, admettent qu'elle représente la plus fréquente des formes cliniques de la maladie de DI GUGLIELMO, soutenant que celle-ci n'est et ne reste une érythroblastose sans mélange de leucose que si son évolution est rapidement mortelle. « Toute érythroblastose pure, entrant dans la définition stricte de la maladie de DI GUGLIELMO, devient une leucose si son évolution lui en laisse le temps ».

### C. — Points particuliers de nos observations

Nous avons l'intention, dans ce dernier chapitre, d'envisager les points particuliers, voire même inhabituels, ou plus simplement dignes d'intérêt, de nos observations.

#### LA FIÈVRE

Nos deux Malades ont présenté tout au long de leur affection, une température continue, pas très élevée mais qui ne fut absolument pas influencée par la thérapeutique. (Cette remarque n'est valable que pour un seul de nos deux malades, car celui de notre seconde observation fut hospitalisé à une période où on ne disposait pas encore d'antibiotiques).

Il s'agit là d'un fait classique ; de même dans les leucoses aiguës, il est assez fréquent de constater l'inefficacité des thérapeutiques anti-infectieuses sur la température ; mais dans d'autres cas de leucoses, et ceux-ci ne sont pas rares, l'administration d'antibiotiques a pour effet de faire diminuer la température du malade, démontrant ainsi la participation d'une infection surajoutée dans cet état fébrile ; on observe souvent simultanément une amélioration des lésions bucco-pharyngées ; celles-ci sont interprétées actuellement comme la

conséquence directe d'une déficience du système granulopoïétique qui, précisément, n'existe pas dans la forme pure d'érythronyélrose maligne.

Malgré les perturbations portant sur les éléments de la série granuleuse, présentes chez nos deux malades, il n'y eut pas d'angine ; et chez notre premier malade, la température demeura totalement inchangée, résistant aux divers antibiotiques utilisés, ce qui semble démontrer que la fièvre était liée à une action pyrétogène propre de l'hémopathie, et non à une infection secondaire.

LES ANTÉCÉDENTS TUBERCULEUX du premier de nos malades méritent d'être signalés.

Ce fait avait déjà été noté par MOURICUAND et WENGER, BARCAGLIA ; P.-E. WEIL a publié un cas d'érythroleucémie avec tuberculose de la rate. Il semble s'agir dans tous les cas de pure coïncidence. D'ailleurs, chez notre malade, divers examens tendent bien à prouver l'indépendance des deux maladies : la culture de moelle osseuse sur milieu de Jensen resta stérile ; l'inoculation de deux cobayes, l'un avec un fragment de moelle osseuse, l'autre avec un fragment de foie retiré par ponction-biopsie, fut négative ; l'examen histologique du fragment de parenchyme hépatique, ne montra aucun signe de bacilliose ; enfin, la streptomycine s'avéra tout aussi inefficace que les autres thérapeutiques antibiotiques.

L'HÉMATURIE INITIALE doit être notée à titre de rareté ; ANDRÉ et DREYFUS rapportent chez un de leurs malades, la survenue d'une hématurie abondante à la phase terminale. Il n'est pas douteux que cette hématurie, si elle avait été suivie d'une hospitalisation immédiate aurait fait aiguiller notre malade sur le service d'urologie. Il n'est pas douteux non plus qu'elle a été conditionnée par les lésions rénales antérieures qui ont constitué comme un point d'appel à l'hémorragie. Les grosses lésions radiologiques du rein droit révélées par les urosélectans, plaident tout à fait en faveur de ce mécanisme.

L'ABSENCE DE PARTICIPATION SPLÉNIQUE ÉVIDENTE constitue un fait autrement important.

Chez nos deux malades, la rate ne fut jamais ni palpable, ni percutable. Nous avons retrouvé 7 autres observations dont 5 d'une indiscutable authenticité, parmi lesquelles la rate demeura toujours absente du tableau clinique dans 2 cas; alors que chez les 3 autres, elle fut notée « percutable » ou « à peine percutable ».

Sans prétendre établir un pourcentage précis que seul un grand nombre d'observations pourrait rendre valable, et en nous contentant de relever l'ensemble du petit nombre d'observations publiées dans « Le Sang » depuis 12 ans, nous notons que, si dans 5 cas la rate fut nettement hypertrophiée en accord avec l'opinion classique, dans 3 cas elle fut douteuse (l'organe étant donné comme seulement percutable) et nous trouvons un cas identique aux deux nôtres où il n'y eut pas cliniquement la moindre hypertrophie splénique.

Et cependant dans plusieurs de ces cas, l'évolution a été subaiguë, ce qui semble devoir rendre moins absolue la notion habituellement admise que la rate est d'autant plus grosse que l'évolution est plus prolongée. L'observation récente de ANDRÉ et DREYFUS vérifie cette affirmation classique, puisque la splénomégalie ne fut constatée chez leur malade qu'à l'extrême fin d'une évolution de deux mois ; par contre, DAMADE et DULONG DE ROSNAY, ont constaté d'abord une augmentation de l'aire de matité splénique chez un malade, mais, 3 mois plus tard, et coïncidant avec une période d'amélioration clinique et sanguine (mais non médullaire) la rate n'était plus percutable et le demeura jusqu'à la mort, l'évolution totale ayant duré 6 mois.

On nous objectera l'absence de contrôle autopsique ; il ne fut pas possible ; du moins avons-nous effectué des ponctions médullaires chez nos deux malades et une ponction-biopsie du foie chez l'un d'eux ; et nous pensons que les résultats de ces biopsies médullaire et hépatique prennent la valeur d'un véritable contrôle anatomique. Nous n'avons pas fait de ponction de rate. Il semble presque superflu de signaler que

l'on hésite à ponctionner la rate chez un malade présentant une telle hémopathie ; dans toutes les observations dont nous avons pris connaissance, les auteurs se sont abstenus devant les dangers d'une telle exploration. A plus forte raison, ne fait-on pas de ponction lorsque la rate n'apparaît pas cliniquement hypertrophiée.

Cette absence de splénomégalie peut entraîner des difficultés d'ordre diagnostique. Certes, en général, le diagnostic n'est pas fait cliniquement, et avant l'examen hématologique, on ne peut être qu'orienté vers le diagnostic général d'hémopathie maligne.

— Dans l'observation de notre premier malade, l'examen de sang et le myélogramme ont permis le diagnostic très rapidement.

— Chez notre second malade, au contraire, l'hémogramme était beaucoup moins typique, et c'est la proportion importante des cellules érythroblastiques dans la moelle, qui a permis de rattacher ce cas à l'érythroleucomyélrose. L'absence de splénomégalie peut donc encore accroître les difficultés du diagnostic lorsqu'il s'agit, comme c'était le cas en l'occurrence, de forme pauci-érythroblastique. Nous notons à cette occasion, l'analogie de notre seconde observation et de celle de AUBRY, PORTIER et VOLLENWEIDER, qui se caractérise elle aussi par le petit nombre des érythroblastes du sang circulant, l'importance de l'érythroblastose médullaire et l'absence de toute splénomégalie.

#### LE COMPORTEMENT DU FOIE DANS LA MALADIE DE DI GU- GLIELMO ET LES SYNDROMES VOISINS.

Chez nos deux malades, le foie était hypertrophié ; mais modérément. A la lecture des observations des autres auteurs, il nous est apparu que l'hépatomégalie, tout comme la splénomégalie, n'était pas un symptôme constant. Si, dans certaines observations, le foie a été trouvé gros, parfois très hypertrophié, il en est d'autres où il apparut cliniquement normal ; dans certains de ces derniers cas toutefois, l'autopsie

a pu montrer qu'il était en fait un peu augmenté de volume et de poids.

L'examen histologique du foie d'un malade mort d'érythromyélose aiguë, montre une infiltration des espaces portes et des capillaires par des éléments érythroblastiques ou para-érythroblastiques ; des foyers érythroblastiques disloquent les travées des lobules ; les cellules de Kuppfer sont hypertrophiées et peuvent présenter une transformation érythroblastique ; les cellules hépatiques sont fréquemment le siège de lésions dégénératives. Enfin, dans le cas d'érythroleucémie, il existe en même temps une infiltration diffuse du parenchyme par des leucoblastes.

Chez notre malade adulte, une ponction-biopsie du foie y a montré l'absence de tout foyer hématopoïétique, et en particulier, l'absence d'infiltration érythroblastique et leucoblastique. On nous objectera sans doute que cette ponction-biopsie a été faite au 3<sup>e</sup> mois dans ce cas d'évolution subaiguë, et qu'elle n'a pas été répétée. Mais cliniquement, le foie a conservé le même volume, tout au long de l'évolution, ce qui incite à penser que parallèlement, son état histologique n'a guère dû se modifier pendant la même période.

Il y a là, à première vue, un fait surprenant : DI GUGLIELMO n'affirmait-il pas, dans ses premières descriptions, qu'il s'agissait d'une maladie de système, intéressant l'ensemble des organes hématopoïétiques (« les altérations anatomiques caractéristiques de l'érythrémie aiguë sont constantes, typiques, *systématiques*, irréversibles, et primitives »).

Mais, et pour reprendre la comparaison avec les leucoses, on sait très bien actuellement que ces dernières ne sont pas forcément diffuses à l'ensemble du système réticulo-endothélial ou sanguiformateur, ainsi qu'on le croyait dans le temps. Il est des observations de leucoses sans hypertrophie clinique, splénique, hépatique ou ganglionnaire, et il en est où une autopsie complète a confirmé la clinique et a montré, en outre, que l'hyperplasie leucosique était localisée à certains organes (moelle osseuse ou rate, ou ganglions, par exemple). Il convient de rapprocher de ce fait, les observations de Jean

BERNARD sur « Les discordances des moelles au cours des leucoses aiguës », où des ponctions médullaires, faites simultanément en des points différents (sternum, crêtes iliaques, apophyses épineuses, tibias, côtes) ont donné chez le même malade, des résultats différents. C'est la même discordance que décrivait CAZAL, quand il parlait de « Syndromes médullaires topographiquement dissociés ». Et cela nous ramène à un fait différent, mais somme toute assez voisin, qu'avaient décrit CROIZAT et REVOL, sous le nom d'hémopathies complexes à polymorphisme régional ou hémopathies hétéromorphes (constatation chez un même malade dans des organes hématopoïétiques différents, ou dans des portions distinctes du même organe hématopoïétique, de processus histologiques nettement différents).

Une autre critique peut être adressée au résultat négatif de notre ponction-biopsie : cette ponction unique n'a pu nous donner qu'un résultat parcellaire, et de même qu'une ponction médullaire unique, ne nous a renseigné que sur une partie de l'organe exploré. Nous ne pouvons rejeter cette objection car nous ne disposons pas de point de comparaison, n'ayant pas retrouvé dans la littérature, d'autres observations faisant mention d'une ponction-biopsie du foie.

Cependant, et compte tenu de l'analogie existant entre érythrémie maligne et leucose, il n'apparaît pas, à priori, illogique d'envisager la possibilité de la localisation nette du processus érythroblastique à un organe unique. Nous croyons pouvoir présenter cette observation comme un exemple de forme sinon exclusivement médullaire (car il ne nous est pas possible de l'affirmer, en l'absence d'autopsie), mais pour le moins de forme à très forte prédominance médullaire de l'affection. Et la parenté que nous avons invoquée une fois encore au début de ce paragraphe, nous autorise à admettre comme possible que le point de départ d'une érythrémie maligne puisse se faire dans un seul organe hématopoïétique ou tout au moins qu'il existe des stades où les lésions érythroblastiques sont localisées.



## CONCLUSIONS

- 1) La présence d'une splénomégalie notable constitue un signe important de la maladie de DI GUGLIELMO, qu'il est classique de considérer comme pratiquement constant dans cette hémopathie.
- 2) La constance de ce signe au cours des érythrémies malignes aiguës ou subaiguës, nous paraît en fait moins formelle. Plusieurs observations, dont deux personnelles, semblent le démontrer.
- 3) L'absence de splénomégalie est d'ailleurs logiquement parfaitement plausible, étant donnée la parenté étroite existant entre érythrémie aiguë et leucémie aiguë. Cette parenté est démontrée par les analogies tant cliniques qu'hématologiques des deux affections. L'existence de syndromes mixtes et l'évolution très fréquente de l'érythrémie vers une leucoblastose viennent encore la démontrer.
- 4) Il existe d'ailleurs des observations intermédiaires entre celles pourvues d'une splénomégalie importante et celles où la recherche d'une grosse rate fut toujours négative.
- 5) L'étiologie exacte reste ignorée. Les antécédents tuberculeux importants d'un de nos malades méritent d'être signalés.

6) Le pronostic est fatal.

La thérapeutique, purement symptomatique, semble le plus souvent, totalement inefficace.

*Vu :*

*Le Doyen,*  
HERMANN.

*Vu :*

*Le Président de la Thèse,*  
CROIZAT.

*Vu et permis d'imprimer :*

Lyon, le 19 Juin 1954.

LE RECTEUR, PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ,  
A. ALLIX.

## BIBLIOGRAPHIE

- ANDRÉ R. et DREYFUS B. — Sur une observation de maladie de Di Guglielmo - *Le Sang*, 1952, 23, N° 8, 676-681.
- AUBRY M., PORTIER et VOLLENWEIDER. — Erythromyélose maligne subaiguë à forme anérythémique (maladie de Di Guglielmo) *Le Sang*, 1950 - 21, N° 9, 823-826.
- BASERGA A. — Myélose érythémique aiguë - Tipografia J. A. Coopérative, édit., Pavie, 1938.
- BÉNARD R. et MALLARMÉ J. — Un cas d'érythroleucémie aiguë remarquablement transformée par le sang de conserve - *Le Sang*, 1946, 17, N° 3, 186-190.
- BERNARD J. — L'érythroleucémie expérimentale provoquée par le goudron. *Le Sang*, 1934, 11, N° 1, p. 28.
- BERNARD J. — Polyglobulies et leucémies provoquées par injections intra-médullaires de goudron - 1° *Ann. de Méd.* 1936, vol. 40, 373 et 486 - 2° *Thèse* Paris 1936, Doin, Edit.
- BERNARD J. — Les maladies du Sang - 1950 - Flammarion Edit.
- BERNARD J. et MATHÉ G. — *Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris* 1951, 67, N°s 29-30, 1285-1291.
- BOUSSER J. — Encyclopédie médico-chirurgicale, Sang et organes hématopoïétiques I. 1953, 24.
- BOUSSER J. — Art. Erythromyélose aiguë In - *Traité de Médecine*, T. XII, 295-297, Masson, édit. Paris 1949.
- CAZAL P. — Les syndromes médullaires topographiquement dissociés et l'intérêt des ponctions médullaires multiples - *Le Sang*, 1950, 21, N° 5, 460-465.
- CHEVALLIER P. et ELY Z. — Erythromyélose aiguë. *Soç. Franç. d'Hémat.* 5 Nov. 1938 (in *Le Sang*, 1939, 13, N° 1 - 106-109).
- CROIZAT P., NOEL R. et REVOL. — Hématologie clinique. T.I., 209-215, Camugli, édit. Lyon 1951.
- CROIZAT P. et REVOL L. — Les hémopathies complexes à polymorphisme régional. Hémopathies hétéromorphes. - *Journ. de Méd. de Lyon*, 1946, N° 625, 91-100.

- DAMADE R. et DULONG DE ROSNAY Ch. — Erythroleucomyélrose aiguë. *Le Sang*, 1949, 20, N° 1, 63-68.
- DELORE P., COUDERT et PICARD D. — Sur un nouveau cas d'érythémie aiguë. *Soc. Méd. Hôp. Lyon*, 25 Janv. 1944 (in *Lyon Médical* 1944, 171, N° 26, 568-570).
- DUSTIN P. — A propos d'un cas d'anémie chez un ancien hyperglobulique. Mort par myélrose érythémique. *Le Sang*, 1937, 2, N° 2, 137-145.
- ESPOSITO A. — Mielosi eritremica ipoplastica. *Boll. Soc. Méd. Chir. Pavia*, fasc. 5, 1926.
- FAVRE M., CROIZAT P. et GUICHARD A. — Syndrome hépatosplénique avec réticulomyélrose aleucémique mégacaryocytaire. XXII<sup>e</sup> Congrès de Médecine, Paris, Oct. 1932.
- La myélrose aleucémique mégacaryocytaire - *Ann. de Méd.* 1934, Vol. 35, N° 5.
- FERRATA A. — Le Emopatie. 3<sup>e</sup> édit. *Soc. Edit. Libr.* Milan 1935.
- FONTANA A. — Mielosi eritremica pseudo aplastica. *Haematologica* 1929, Vol. 10, fasc. 3.
- FORGONI A. — Pour confirmer l'importance des ponctions de la rate et de la moelle osseuse dans les myéloses érythémiques sub. et aleucémiques. *Le Sang*, 1939, 13, 380-392.
- FRUGONI C. — Myélrose érythémique. - *Policlinico* (Sez. Prat) 4 Mai 1936, 43, 815-828.
- GARNIER, CORDIER et SIGWALT. — Erythromyélrose aiguë chez un homme assez âgé. Guérison apparente en un mois. *Le Sang*, 1940-41, 14, N° 9, 579-585.
- GIERKE (Von). — Über fötale Blutkrankheiten. *Virchow's Archiv*, vol. 275, 1930, p. 330.
- GRAUPE. — Zur Lehre von der Leukanamie, Leipzig 8°, Breslau 1904.
- GUGLIELMO (G. Di). — Ricerche di Ematologia I. - Un caso di eritroleucemia. *Folia Méd.* 1917.
- Eritremie acute. 29<sup>e</sup> Congr. Méd. Int. Rome, 24-27 Octobre 1923.
- Eritremie acute. *Boll. Soc. Méd. Chir. Pavia*, 1926, fasc. 4.
- Le eritremie. *Haematologica*, 1928, vol. 9, p. 301.
- Morbo di Vaquez, mielosi eritremica, mielosi eritroleucemica - in *Ferrata Le Emopatie*, 2<sup>e</sup> édit., Milan 1935.
- Le Eritremie - *Rapport au 2<sup>e</sup> Congrès de la Soc. It. Hemat.*, Turin, 29 Mars 1936, 1-17 (in *Haematologica*, 1936, Vol. 17, fasc. 6).
- L'érythémie aiguë. - *Rev. Belge Sc. Méd.* Avr. 1938, 10, N° 4, 200-215.

- Un nuovo caso di mielosi eritremica acuta - *Boll. Soc. Med. Chir. Catania*, 15 juillet 1937, p. 588.
- Les maladies érythrémiqnes - *Medicina e Biologia*, 1943, T. 3, p. 21.
- HARVIER P., LE MELLETIER J., LAVERGNE G.H. et LAMOTTE M. — Erythroleucomyélrose aiguë - *Le Sang*, 1942-43, 15, N° 5 272-278.
- LEMAIRE A. et MAILLARMÉ J. — L'érythroleucomyélrose, forme de transition entre la leucémie aiguë et l'érythromyélrose de Di Guglielmo - *Le Sang*, 1942-43, 15, N° 4, 213-218.
- LEUBE (Von). — Demonstration eines Falles von Leukanamie. *Würzburg Sitzungsber*, 1900.
- LEPER, LEMAIRE, PITTALUGA et MAILLARMÉ. — Anémie érythroblastique de l'adulte - *Ann. de Méd.* 1939-40, Vol. 40, N°s 5-6.
- MAILLARMÉ J. et MOULONGUET A. — Etude sur la maladie de Di Guglielmo - *Le Sang*, 1946, 17, N° 4, 204-226.
- La Maladie de Di Guglielmo (érythromyélrose maligne) *Sem. Hôpitaux*, 1947, 23, N° 20; 1357-1364.
- MAILLARMÉ J. et BOUREL. — Des débuts hématologiques des leucoses malignes II Sur un 2° mode de début : Le début érythroblastique. Rapport avec l'érythroblastose aiguë de Di Guglielmo. *Le Sang*, 1951, 22, N° 7, 583-588.
- MATTIROLLO. — Les leucanémies. *Fol. Haemat.*, Orig., 1905.
- MOULONGUET A. — Etude sur la maladie de Di Guglielmo. *Thèse*, Paris 1944.
- MOUQUIN, GARCIN, CATINAT et LANGEVIN. — Erythroleucose aiguë avec lésions osseuses myélomateuses. - *Bull. Méd. Soc. Hôp. Paris*, 1944, N°s 13-14, 163-164.
- MOURIQUAND G. et WENGER G. — L'érythromyélrose aiguë chez l'enfant - *Journ. de Méd. de Lyon*, 1941, N° 511, 155-162.
- PALIARD F., CROIZAT P. et VACHON A. — Deux observations d'érythromyélrose aiguë. *Soc. Méd. Hôp. Lyon*, 13 Mai 1941 (in *Lyon Médical*, 1941, N° 35, 712-719).
- PARADISO F. — Su un caso di cloromièlosi a tipo eritroleucemico. *Vol. in onore di R. Jenna*. Sormani, edit. Milan 1934.
- PEHU M. — La myélrose érythrémiqne aiguë. *Le Nourrisson*, Juil. 1939.
- PICARD D. — Sur la myélrose érythrémiqne aiguë. - *Thèse*, Lyon, 1941.
- PITTALUGA. — Sur la pathogénie de anémies érythroblastiques de l'adulte. *Le Sang*, 1940, 14, N° 3.

- RACHET, MALLARMÉ J. et BOUREL. — Erythroleucomyélrose à début purement érythroleucoblastique. *Le Sang*, 1951, 22, N° 7, 582-583.
- RODELLEC DU PORZIC (Mme de). — L'érythromyélose aiguë. - *Thèse*, Paris 1938, A. Legrand, édit.
- SARRAUJIE A. — Erythroblastose aiguë de Di Guglielmo. - *Le Sang*, 1951, 22, N° 7, 584-585.
- STORTI E. — Contributo allo studio della mielosi eritremica. Mielosi eritremica splenomegalica con aplasia mieloide. *Haematologica* 1936, Vol. 17, 393-459.
- WEIL P.-E. — Un cas d'érythroleucémie avec tuberculose de la rate. *Le Sang*, 1938, N° 4, p. 369.
- WEIL P.-E. et PERLES S. — La maladie érythroblastique de l'adulte. *Ann. de Méd.* 1938, vol. 43, N° 5.

## TABLE DES MATIERES

|       |                                                                                         |    |
|-------|-----------------------------------------------------------------------------------------|----|
| I —   | INTRODUCTION : LE POURQUOI DE L'ETUDE ....                                              | 9  |
| II —  | HISTORIQUE .....                                                                        | 13 |
| III — | OBSERVATIONS CLINIQUES .....                                                            | 17 |
| IV —  | DISCUSSION .....                                                                        | 33 |
|       | A — Etude critique de nos observations ..                                               | 33 |
|       | B — Etude nosologique .....                                                             | 37 |
|       | 1 — <i>Rapports entre la maladie de DI</i><br><i>GUGLIELMO et la leucose aiguë</i> .... | 37 |
|       | 2 — <i>Place de l'érythroleucomyélrose</i> ..                                           | 39 |
|       | C — Points particuliers de nos observations                                             | 42 |
| V —   | CONCLUSIONS .....                                                                       | 49 |
| VI —  | BIBLIOGRAPHIE .....                                                                     | 51 |





